



PCT/FR2004/000778

FR04/778

# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION****COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 26 JUL. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

**DOCUMENT DE PRIORITÉ**

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 • G / 210502

REMISE DES PIÈCES

DATE 15 DEC 2003

LIEU

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE  
PAR L'INPI

0314679

15 DEC. 2003

Vos références pour ce dossier  
(facultatif) B1464FR

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet SUEUR & L'HELGOUALCH  
109, boulevard Haussmann  
75008 PARIS

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de

brevet européen

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Procédé de préparation énantiosélective de dérivés de sulfoxydes.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom  
ou dénomination sociale

SIDEM PHARMA SA

Prénoms

Forme juridique

Société Anonyme

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile  
ou  
siège

Rue

63, rue de Rollingergrund

Code postal et ville

L 2 4 4 1 LUXEMBOURG

Pays

LU

LU

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

15 DEC 2009  
REMISE DES PIÈCES  
DATE 75 INPI PARIS 34 SP  
LIEU 0314679  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		Cabinet SUEUR & L'HELGOUALCH
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	109, boulevard Haussmann
	Code postal et ville	75 008 PARIS
	Pays	FR
N° de téléphone (facultatif)		01.53.30.26.30.
N° de télécopie (facultatif)		01.53.30.26.39.
Adresse électronique (facultatif)		sueur@cabinet-sueur.fr
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requis pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b> Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>

La présente invention concerne un procédé perfectionné pour la préparation énantiosélective de dérivés substitués de sulfoxydes, et plus particulièrement un procédé perfectionné de préparation énantiosélective d'énantiomères de sulfoxydes utiles en thérapeutique comme inhibiteurs de la pompe à protons, tels que le ténatoprazole et d'autres sulfoxydes comparables.

Divers dérivés de sulfoxydes, et notamment des pyridinyl-méthyl-sulfinyl benzimidazoles, ont été décrits dans la littérature pour leurs propriétés thérapeutiques permettant d'envisager leur utilisation comme médicaments présentant des propriétés inhibitrices de la pompe à protons, c'est-à-dire des médicaments qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique et sont utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux.

L'oméprazole, ou 5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole décrit dans le brevet EP 005.129, est un des premiers dérivés connus de la série des inhibiteurs de la pompe à protons, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement utilisé comme anti-ulcéreux en thérapeutique humaine. Parmi les autres dérivés connus des pyridinyl-méthyl-sulfinyl-benzimidazoles à structure similaire, on peut citer par exemple le rabéprazole, le pantoprazole, et le lansoprazole.

Le ténatoprazole, ou 5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, décrit dans le brevet EP 254.588, fait aussi partie des médicaments considérés comme des inhibiteurs de la pompe à protons, et il peut être utilisé dans le traitement du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

Ces sulfoxydes présentent une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et peuvent donc se présenter sous forme de mélange racémique de deux énantiomères. Il est donc souhaitable de disposer de méthodes permettant de les séparer sélectivement sous la forme de l'un ou l'autre des deux énan-

tiomères ayant les configurations R et S, ou (+) ou (-), respectivement, dont les propriétés spécifiques peuvent être sensiblement différentes.

Divers procédés ont été décrits dans la littérature scientifique pour préparer de manière sélective ou prépondérante l'un ou l'autre des énantiomères de ces sulfoxydes, en particulier l'oméprazole et son énantiomère de configuration S, l'ésoméprazole, ainsi que ses sels tels que le sel de sodium ou de magnésium.

10 Ainsi, le brevet EP 652.872 décrit un procédé de préparation du sel de magnésium de l'énantiomère (-) de l'oméprazole par l'intermédiaire de l'ester comportant un groupe acyloxyméthyle chiral, séparation des diastéréo-isomères et solvolysé dans une solution alcaline. Le brevet US  
15 5.776.765 décrit un procédé utilisant la bioréduction stéréosélective du mélange racémique du sulfoxyde en sulfure correspondant, au moyen d'un micro-organisme comprenant une DMSO réductase, permettant d'obtenir un mélange fortement enrichi en énantiomère (-) par rapport à l'énantiomère (+). Le  
20 brevet US 5.948.789 concerne la préparation énantiosélective de sulfoxydes, et plus particulièrement de l'énantiomère (-) de l'oméprazole ou de ses sels de sodium, par oxydation du sulfure correspondant par un hydroperoxyde en présence d'un complexe de titane et d'un ligand chiral. Le procédé décrit  
25 dans ce brevet permet d'obtenir un mélange enrichi en l'un ou l'autre des énantiomères (-) et (+), selon le ligand utilisé.

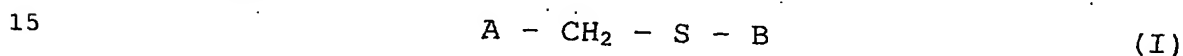
Les travaux effectués par la demanderesse ont permis de montrer que l'on peut obtenir de manière énantiosélective des énantiomères de dérivés de sulfoxydes, et en particulier du  
30 ténatoprazole, dans d'excellentes conditions de rendement et de pureté, par oxydation énantiosélective du sulfure correspondant en présence d'un catalyseur spécifique à base de vanadium, en choisissant le ligand et les solvants de manière appropriée.

35 La présente invention a donc pour objet un procédé perfectionné de préparation énantiosélective de dérivés de

sulfoxydes possédant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre, et plus particulièrement du ténatoprazole, procurant l'un ou l'autre des énantiomères avec une bonne pureté et un rendement satisfaisant.

5 L'invention a tout particulièrement pour objet un procédé amélioré de préparation procurant de manière sensiblement énantiosélective l'énantiomère (-) et l'énantiomère (+) du ténatoprazole. L'expression "de manière sensiblement énantio-  
10 sélective" utilisée ici signifie que l'on obtient l'énantiomère voulu de manière sélective ou en quantité prédominante par rapport à l'autre énantiomère.

Conformément au procédé de l'invention, on effectue une oxydation énantiosélective d'un sulfure de formule générale (I) ci-après



dans laquelle A est un noyau pyridyle diversement substitué et B un reste hétérocyclique comportant un noyau benzimidazole ou imidazo-pyridyle,

20 au moyen d'un agent oxydant en présence d'un catalyseur à base de vanadium et d'un ligand chiral dans un solvant spécifique du sulfure et un solvant spécifique du ligand, suivie le cas échéant d'une salification par une base.

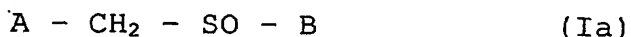
Dans la formule générale (I) ci-dessus, A représente de préférence un groupe pyridyle ou un groupe pyridyle portant un  
25 ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, méthyle ou éthyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, amino, alkylamino ou dialkylamino où la partie alkyle, linéaire ou  
30 ramifiée, comporte 1 à 5 atomes de carbone ; B représente un hétérocycle choisi parmi les groupes benzimidazole ou imidazo-[4,5]-pyridyle, substitués le cas échéant par un ou plusieurs groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, et  
35 préférence substitués sur un ou plusieurs carbones par un groupe méthyle, éthyle, méthoxy ou trihalogénométhyle.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, A est de préférence un groupe 2-pyridyle substitué par un ou plusieurs groupes méthyle, éthyle, méthoxy ou trifluorométhyle, et plus particulièrement un groupe 4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyle.

5 B est de préférence un groupe 5-méthoxy-1H-benzimidazolyle ou 5-méthoxy-imidazo-[4,5]-pyridyle.

Le sulfure de formule (I) ci-dessus utilisé comme produit de départ est un produit connu qui peut être préparé par diverses méthodes décrites dans la littérature, et par exemple  
10 par les méthodes décrites dans les brevets EP 254.588 et EP 103.553.

On obtient ainsi un sulfoxyde de formule générale



L'oxydant utilisé dans le procédé de l'invention est de  
15 préférence un peroxyde, et par exemple l'eau oxygénée. Suivant une forme avantageuse de réalisation, on utilise de préférence une eau oxygénée à concentration élevée, par exemple supérieure à 30%.

Suivant le procédé de l'invention le catalyseur peut être  
20 choisi parmi les catalyseurs tels qu'un complexe d'oxo-vanadium V et plus préférentiellement l'acétylacétonate de vanadium. De tels catalyseurs sont disponibles dans le commerce.

Un ligand tel qu'une base de Schiff dérivée d'un aldéhyde salicylique substitué et d'un amino-alcool chiral est utilisé  
25 de préférence en combinaison avec le catalyseur. Ainsi, le ligand choisi peut être notamment un amino-alcool tel que le L- ou D-valinol, ou le L- ou D-tert-leucinol, ou un amino éther spécifique. Un ligand tout particulièrement préféré est le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol, et son isomère le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-  
30 S-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol. Dans les conditions opératoires, le ligand et le catalyseur métallique forment un complexe asymétrique où le métal est oxydé par l'oxydant.

35 Le choix du ligand constitue un élément caractéristique de l'invention car il permet d'orienter sélectivement la

réaction vers l'énantiomère voulu. Ainsi, l'utilisation du 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol permet d'orienter sélectivement la réaction d'oxydation de la 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine, pour obtenir sélectivement le S-ténatoprazole, comme indiqué ci-après.

Suivant une caractéristique de la présente invention, la réaction est effectuée dans un solvant, et de préférence dans un mélange de solvants, en milieu neutre ou faiblement basique, en choisissant un solvant spécifique du sulfure et un solvant spécifique du ligand, choisis dans le groupe constitué par le méthanol, le tétrahydrofuranne, le dichlorométhane, l'acétonitrile ou le toluène, isolément ou en mélange. La base utilisée le cas échéant peut être une amine tertiaire telle que la pyridine, la di-isopropyléthylamine ou la triéthylamine. La réaction d'oxydation est réalisée aisément à froid ou à température ambiante.

Il est tout particulièrement avantageux, suivant l'invention, d'utiliser le catalyseur à base de vanadium et le ligand en solution dans l'acétonitrile, tandis que le sulfure est en solution dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane, et de réunir les deux solutions, puis de faire agir l'oxydant.

Dans les conditions opératoires, le ligand forme avec le catalyseur métallique un complexe asymétrique où le métal est oxydé par l'oxydant.

Suivant une variante, le procédé peut être mis en œuvre sans addition d'une base, mais il est préférable d'éviter de travailler en milieu acide qui pourrait entraîner une dégradation du produit final.

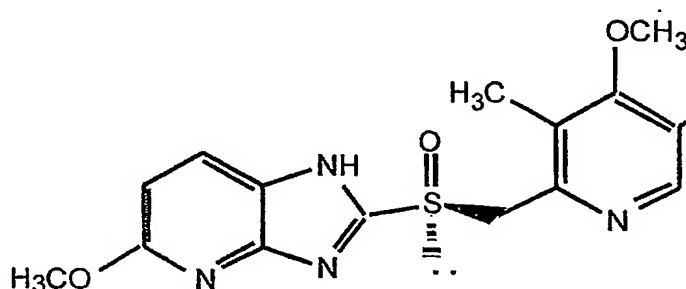
La réaction d'oxydation s'effectue aisément à froid ou à température ambiante. Il peut être plus avantageux d'effectuer la réaction à une température comprise entre 0 et 10°C et de préférence d'environ 4 à 5°C pour favoriser l'énantiosélectivité.

Le procédé de l'invention est particulièrement avantageux dans la mesure où l'oxydant et le catalyseur sont largement



disponibles dans le commerce, peu coûteux et d'utilisation aisée. De plus, le catalyseur peut être utilisé efficacement en très faible quantité. Le rendement obtenu en énantiomère est excellent, et, de plus, le catalyseur et le ligand peuvent  
 5 généralement être recyclés dans de bonnes conditions sans perte de l'excédent énantiomérique.

Le procédé de la présente invention est tout particulièrement avantageux dans le cas de la préparation des énantiomères du ténatoprazole, et par exemple de l'énantiomère  
 10 (-) de configuration S qui peut être représenté par la formule générale suivante :



20 L'autre énantiomère du ténatoprazole, c'est-à-dire l'énantiomère (+), présente la configuration R.

Ainsi, les énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole peuvent être avantageusement préparés par oxydation énantiosélective de la 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-  
 25 pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine au moyen d'eau oxygénée en présence d'acétylacétonate de vanadium et d'un ligand chiral approprié.

Plus particulièrement, on a constaté que l'oxydation du sulfure ci-dessus permettait d'obtenir l'énantiomère (-), de  
 30 configuration S, dans d'excellentes conditions de pureté et de rendement si on utilisait un catalyseur à base de vanadium associé à un ligand constitué par le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxy-méthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol en solution dans l'acétonitrile, tandis que le sulfure est en  
 35 solution dans le dichlorométhane.

Inversement, l'isomère (+), de configuration R, peut être obtenu également dans d'excellentes conditions de sélectivité et de rendement en utilisant comme ligand le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-S-hydroxy-méthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol.

Les énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole peuvent être utilisés sous forme de sels, notamment de sel de métal alcalin ou alcalino-terreux, et par exemple sous forme de sel de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium. Ces sels peuvent être obtenus à partir de l'énantiomère (-) ou (+) du ténatoprazole préalablement isolé, par réaction de salification suivant une méthode usuelle de la technique, par exemple par action de réactifs minéraux basiques comportant des contre ions alcalins ou alcalino-terreux.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole correspond à la (-)-5-méthoxy-2-[[ (4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, ou (-)-ténatoprazole. Cette forme peut être déterminée par les mesures de rotation optique suivant les techniques usuelles. Ainsi, l'angle de rotation optique du (-)-ténatoprazole est lévogyre dans le diméthylformamide et dans l'acétonitrile, et son point de fusion est de 130°C (décomposition).

Les énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole, dans le traitement des pathologies indiquées ci-après, peuvent être administrés sous les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale ou intraveineuse.

Les formulations usuelles de la technique pharmaceutique peuvent être utilisées, et par exemple des comprimés ou des gélules contenant l'un ou l'autre des énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole comme principe actif, ou encore des solutés buvables ou des émulsions ou solutions pour administration parentérale contenant un sel de ténatoprazole avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel. Le sel d'énantiomère du ténatoprazole peut être choisi par exemple parmi les sels de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium.

Les énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole obtenus par le procédé de la présente invention, peuvent être utilisés dans la fabrication de médicaments pour le traitement de pathologies digestives, en particulier celles où une  
5 inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée, pour le traitement des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives résistant aux autres inhibiteurs de la pompe à protons.

La posologie est déterminée par le praticien en fonction  
10 de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 20 et 80 mg, d'énantiomère (-) ou (+) du ténatoprazole par jour.

Des exemples de préparation d'énantiomères sont décrits  
15 ci-après afin d'illustrer la présente invention sans en limiter la portée.

### Exemple 1

#### Préparation du (S)-(-)-ténatoprazole

Dans un ballon de 5 L, on introduit 3 L de dichloro-  
20 méthane puis 360 g de 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl]-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 30 min.

Dans un ballon de 2 L, on introduit successivement 700 mL d'acétonitrile, 5,22 g de 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxy-  
25 méthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol, puis 2,90 g de vanadyl acetylacetonate. Le mélange est agité à l'air, à température ambiante. Après 30 min d'agitation cette solution est additionnée à la précédente.

A ce mélange, sous agitation, on additionne 135 mL d'eau  
30 oxygénée à 30% pendant 20 h à température ambiante. Après séparation de la phase aqueuse, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, puis séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient 283 g de l'énantiomère recherché, avec un excès énantiomérique supérieur à 80% (rendement 75%). On  
35 effectue deux recristallisations successives dans un mélange

méthanol/eau ou DMF/acétate d'éthyle et on obtient l'énantiomère avec un excès énantiomérique supérieur à 99%.

$T_F$  : 127,5°C

$[\alpha]_D$  : -182 (c 0,1, DMF)

5 Spectre UV (méthanol-eau):  $\lambda_{max}$ : 272 nm ( $\epsilon$  = 6180), 315 nm ( $\epsilon$  = 24877).

Infra-rouge (KBr) : 3006, 1581, 1436, 1364, 1262  $cm^{-1}$ .

10 RMN  $^{13}C$  (KOH, référence: 3-(triméthylsilyl)-1-propanesulfonate de sodium)  $\delta$  (ppm) : 13,2 ; 15,0 ; 56,6 ; 60,8 ; 62,6 ; 107,2 ; 129,5 ; 130,4 ; 131,9 ; 135,1 ; 150,5 ; 151,4 ; 156,9 ; 160,7 ; 163,0 ; 166,6.

RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ , référence : TMS)  $\delta$  (ppm) : 2,20 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,69-4,85 (m, 2H), 6,80 (d,  $J$  8,5 Hz, 1H), 7,99 (d,  $J$  8,5 Hz, 1H), 8,16 (s, H), 13,92 (s, 1H).

15

### Exemple 2

Préparation du (R)-(+)-ténatoprazole

On procède comme dans l'exemple 1 en remplaçant le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol par le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-S-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol.

20

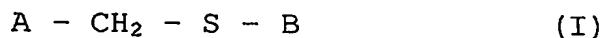
On obtient ainsi l'énantiomère recherché.

$[\alpha]_D$  : +185,9 (c 0,1, DMF).

## REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation énantiosélective de dérivés de sulfoxydes ou de leurs sels de base,

caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer une oxydation énantiosélective d'un sulfure de formule générale (I) ci-après



dans laquelle A est un noyau pyridyle diversement substitué et B un reste hétérocyclique comportant un noyau benzimidazole ou imidazo-pyridyle,

au moyen d'un agent oxydant en présence d'un catalyseur à base de vanadium et d'un ligand chirale, dans un solvant spécifique du sulfure et un solvant spécifique du ligand, choisis dans le groupe constitué par le méthanol, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétonitrile ou le toluène, isolément ou en mélange,

suivie le cas échéant d'une salification par une base, pour obtenir le sulfoxyde  $A - CH_2 - SO - B$  (Ia).

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule générale (I), A représente un groupe pyridyle ou un groupe pyridyle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, méthyle ou éthyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, amino, alkylamino ou dialkylamino où la partie alkyle, linéaire ou ramifiée, comporte 1 à 5 atomes de carbone ; B représente un hétérocycle choisi parmi les groupes benzimidazole ou imidazo-[4,5]-pyridyle, substitués le cas échéant par un ou plusieurs groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone,

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les groupes A et B sont substitués sur un ou plusieurs carbones par un groupe méthyle, éthyle, méthoxy ou trihalogénométhyle.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que A est un groupe 2-pyridyle substitué par un ou plusieurs groupes méthyle, éthyle, méthoxy ou trifluorométhyle.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 et 4, caractérisé en ce que A est un groupe 4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyle et B est un groupe 5-méthoxy-1H-benzimidazolyle ou 5-méthoxy-imidazo-[4,5]-pyridyle.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'énantiomère obtenu est salifié par action de réactifs minéraux basiques comportant des contre ions alcalins ou alcalino-terreux.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le sel est un sel de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium.

15 8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'oxydant est un peroxyde ou un hydroperoxyde.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'oxydant est l'eau oxygénée.

20 10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur est un complexe d'oxo-vanadium V.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le catalyseur est l'acétylacétonate de vanadium.

25 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 et 11, caractérisé en ce que le catalyseur est à base de vanadium, et le ligand est une base de Schiff dérivée d'un aldéhyde salicylique substitué et d'un amino-alcool chiral.

30 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le ligand est choisi parmi le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxy-méthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol et le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-S-hydroxy-méthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le ligand est en solution dans l'acétonitrile.

35 15. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le sulfure est en solution dans le dichlorométhane.

16. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on effectue une oxydation énantiosélective de la 5-méthoxy-2-[[ (4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-imidazo[4,5-b]pyridine, en solution dans le dichlorométhane, par l'eau oxygénée en présence de 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxy-méthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol et d'acétyl acétonate de vanadium dans l'acétonitrile, pour obtenir la S-(-)-5-méthoxy-2-[[ (4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]-sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235\*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B1464FR	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0316079	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Procédé de préparation énantiosélective de dérivés de sulfoxydes.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SIDEM PHARMA SA 63, rue de Rollingergrund L2441 LUXEMBOURG			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		COHEN	
Prénoms		Avraham	
Adresse	Rue	16/5 Fishman Maïmom Street	
	Code postal et ville	(IL)	TEL AVIV
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163 Le 15/12/2003			



PCT/FR2004/000778

